

7.1.7 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に分類される。

(1) 回復

有害事象が消失、又は元の状態まで戻っている

(2) 軽快

有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、又はほぼ元の状態に戻っている

(3) 回復したが後遺症あり

有害事象は元の状態まで回復したものの、後遺症が残っている

(4) 未回復

有害事象は継続中である

(5) 死亡

有害事象の結果、死亡した

個々の被験者の治験観察期間終了日の時点で未回復の有害事象については、可能な限り回復又は軽快となるまで追跡調査を行うこととするが、不可逆的な事象であった場合等、治験責任医師又は治験分担医師が追跡不要と判断した場合は、被験者の治験期間終了日をもって追跡終了とすることができる。その場合は、症例報告書のコメント欄に追跡不要と判断した理由を記載する。

また、治験治療群においては、有害事象は下記の表 7-2 の判定基準に従って当該治験機器との因果関係を 3 段階で判定し、症例報告書に記録する。表 7-2 に基づき、当該治験機器との関連性で「関連性は否定できない」「関連あり」のいずれかに該当したものを当該治験機器との因果関係が否定できない事象とみなす。なお、「関連なし」に該当する場合は、判断した理由を症例報告書に記載する。

表 7-2 治験機器との因果関係判定基準

関連なし	治験機器との関連が明らかに否定できる場合
関連性は否定できない	治験機器との関連が疑われる場合
関連あり	治験機器との関連が明らかに認められる場合

7.2 不具合

不具合とは、当該治験機器の仕様上の問題、当該治験機器の不良・故障、又は手技の問題等をいう。不具合情報は治験実施期間中に発生した情報を随時収集する。

7.2.1 不具合情報の記録

治験責任医師又は治験分担医師は当該治験機器に不具合が発生した場合、発生した不具合情報の内容を症例報告書へ記載する。不具合の安全度は表 7-3 に基づき判定する。

表 7-3 不具合の安全度

安全度 1	被験者および術者等に影響を与える
安全度 2	被験者および術者等に影響を与える可能性がある
安全度 3	被験者および術者等に影響を与えない

7.3 有害事象及び不具合発生時の対応

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象又は不具合に対する治療が必要になったことを知った場合には、被験者にその旨を伝える。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象又は不具合の発現に際しては適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。
- (3) 治験責任医師又は治験分担医師は、発現した症状について、原則として当該事象が消失又は治験開始前の状態に回復するまで、又は臨床上問題とならないと判断されるまで、可能な限り経過観察を継続し、その転帰を確認する。

7.4 重篤な有害事象及び重篤な有害事象につながる恐れがある不具合が発生した場合の報告

治験中の被験者において有害事象が発生し、治験責任医師又は治験分担医師が当該事象を重篤と判断した場合、以下手順に従い当該有害事象を取り扱う。

- (1) 治験責任医師から治験実施医療機関の長、治験調整医師及び治験機器提供者への報告
治験責任医師は、因果関係に関わらず当該有害事象情報を可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告するとともに、治験調整医師及び治験機器提供者に報告する。
- (2) 治験調整医師による各実施医療機関の治験責任医師への通知
治験調整医師は、治験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、他の各実施医療機関の治験責任医師に当該有害事象情報を通知する。
- (3) 治験責任医師と治験調整医師との協議
各実施医療機関の治験責任医師は、治験調整医師から入手した報告内容を確認し、必要に応じ治験責任医師と協議し、治験責任医師としての意見（厚生労働大臣への報告の必要性を含む）を治験調整医師に報告する。
- (4) 効果安全性評価委員会の開催
治験調整医師が、当該重篤な有害事象が薬事法施行規則第 275 条で準用する第 273 条に規定される報告対象であると判断した場合は、効果安全性評価委員会を開催し、治験の継続の可否について判断を求める。効果安全性評価委員会が治験の継続の可否について判断した場合は、治験調整医師に通知し、治験調整医師により治験責任医師へ通知する。
- (5) 厚生労働大臣への報告
治験責任医師が厚生労働大臣への報告が必要と判断した場合には、治験調整医師は指定の様式で報告書を作成し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構という）に報告する。

(6) 実施医療機関の長への報告

治験責任医師は、他の実施医療機関において発生した重篤な有害事象について厚生労働大臣への報告がなされた場合には、治験調整医師より入手した(5)の報告書の内容を、可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告する。

(7) 追加情報の入手時の対応

当該有害事象が発生した実施医療機関の治験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、治験調整医師及び治験機器提供者に報告する。当該追加情報の取り扱いは、上記(1)～(6)の手順に準ずることとし必要に応じ総合機構への報告等を行う。

7.5 新たな情報の提供

治験責任医師は、被験者および術者等の安全性に悪影響を及ぼし、当該治験の実施に影響を与える、又は治験継続に関する治験審査委員会等の承認を変更する可能性のある情報を得た場合には、速やかに実施医療機関の長に文書で報告し、説明文書を改訂する必要があると認めた時は速やかに改訂する。治験責任医師または治験分担医師は、本情報を速やかに被験者に伝え、被験者の治験への参加の継続について、被験者の意思を確認し、その旨を文書に記録する。

8. 統計解析

解析の主要な方針を以下の項目に示すが、より技術的で詳細な解析事項および解析方法については、統計解析計画書に記載する。データ固定前に統計解析計画書を作成し、解析はデータ固定後に実施する。

8.1 解析対象集団

有効性に関する解析対象集団は、すべての登録症例のうち適格規準を満たす症例とする。ただし、治験治療例については、上記の条件に加えて一度でも治験治療を受け有効性に関するデータが存在する症例とする。安全性に関する解析対象集団は、すべての登録症例とする。ただし、治験治療例については、一度でも治験治療を受けている登録症例とする。

8.2 背景因子に関する解析

すべての登録例について、群ごとの背景因子の分布を確認する。変数の型に応じて、被験者数、平均、標準偏差、中央値、範囲、割合などの要約統計量を算出する。

8.3 有効性の主要評価項目に関する解析

主要評価項目である観察ならびに治験治療開始後 8 週時における総潰瘍数の減少数について、各群における平均値とその群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出する。群間で減少数の平均値が等しいという帰無仮説の t 検定を有意水準両側 5%で行う。なお、補足的な解析として、重要な背景因子で調整した一般線型モデルを用いた解析を行う。

8.4 有効性の副次的評価項目に関する解析

以下の評価項目については、主要評価項目と同様の解析を実施するとともに、経時的な推移についても検討する。

- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、12 週時における総潰瘍数の減少数
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8、12 週時における総潰瘍数の変化率
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における大きい潰瘍（直径 5 mm 以上）の潰瘍数の減少数、変化率
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における最大潰瘍の大きさの縮小率
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における主観的疼痛評価（VAS）の改善率
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における機能障害程度評価（HAQ）
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 4、8 週時における QOL 自己評価（EQ-5D）
- ・ 観察ならびに治験治療開始後 0～3、8、12 週時での潰瘍の数（全体及び 5mm 以上）、最大潰瘍の大きさの縮小率、主観的疼痛評価（VAS）、機能障害程度評価（HAQ）、QOL 自己評価（EQ-5D）
- ・ 観察・治験治療開始後 8 週におけるサーモグラフィーによる血流の改善度、Pain Vision による痛み指数の改善度、m-Rodnan TSS 指数による皮膚硬化の程度の改善度
- ・ 観察・治験治療開始後 8 週までの間の新規潰瘍出現数

また、観察・治験治療開始後 4、8 週時に 20%、50%、70%潰瘍数が減少した被験者数の割合については、減少割合の点推定値と 95%信頼区間を算出するとともに、経時的な推移についても検討する。

8.5 安全性の評価項目に関する解析

有害事象については、項目別に集計を行い、群間比較が可能な一覧表を作成する。各群における有害事象発現割合及び群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出するとともに、群間比較を行う。不具合についても同様に集計する。臨床検査値、バイタルサインは、各時点における測定値の要約統計量を算出し群間比較を行うとともに、経時的推移についても検討する。

9. 治験の品質管理及び品質保証

治験の品質を保証するために、治験責任医師及び治験実施医療機関は、標準業務手順書に従い治験の品質管理を行う。

9.1 原資料等の直接閲覧

治験実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れ、原資料などのすべての治験関連記録を直接閲覧（複写含む）に供しなければならない。詳細は標準業務手順書に従う。なお、被験者は同意書に記名・押印又は署名することにより、直接閲覧を認めたこととする。

9.2 モニタリング

治験責任医師が指名するモニタリング担当者は、「モニタリングに関する手順書」に従い、治験実施計画書に記載されている全ての内容ならびに厚生労働省令第36号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」に従って治験が実施されているかを確認するため治験実施医療機関へのモニタリングを定期的に行う。

9.3 監査

治験責任医師が指名する監査担当者は、「監査に関する手順書」に従い、治験実施医療機関及び開発業務受託機関において監査を実施する。

9.4 モニタリング及び監査への協力

治験責任医師及び治験実施医療機関の長ならびに開発業務受託機関の責任者は、モニタリング及び監査に協力をしなければならない。

9.5 治験責任医師保管書類

当該治験に関連して治験責任医師が保管すべき書類は、治験責任医師書類ファイルなどに保存し、治験責任医師がこのファイルを管理する。

10. 倫理およびGCP 遵守

10.1 治験の倫理的実施

当該治験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施する。また、薬事法第14条第3項および第80条の2に規定する基準、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器GCP）」等の関連法令通知および治験実施計画書を遵守して実施する。

10.2 被験者への説明と同意の取得

- (1) 治験責任医師は、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。
- (2) 作成又は改訂された当該文書は、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。
- (3) 説明文書には、以下の事項を含むものとする。
 - 1) 治験が研究を伴うこと。
 - 2) 治験の目的。
 - 3) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名および連絡先。
 - 4) 治験の方法。
 - 5) 予期される臨床上の利益および危険性又は不便。
 - 6) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
 - 7) 被験者の治験への参加予定期間。
 - 8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
 - 9) 被験者の権利を放棄させるかその懸念のある記載又は治験責任(分担)医師、実施医療機関、治験依頼者の法的責任を回避するかその懸念のある記載をしてはならない。
 - 10) モニター、監査担当者、治験審査委員会等および規制当局が医療に係わる原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。同意文書に被験者又はその代諾者が記名・押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
 - 11) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
 - 12) 被験者が治験および被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口。
 - 13) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療。
 - 14) 治験に参加する予定の被験者数。
 - 15) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること。
 - 16) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由。

- 17) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容。
- 18) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取り決め等）。
- 19) 被験者が守るべき事項。
- 20) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項。
- 21) 治験審査委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事要旨等の情報が公開され閲覧できる旨の記載。
- 22) その他、被験者の人権保護に関し必要な事項。

10.3 同意取得の方法

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対し、治験の参加に先立ち、治験審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、自由意思による治験参加の同意を本人から文書で得る。
- (2) 説明にあたっては、治験責任医師又は治験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えなければならない。さらに、その際当該治験責任医師、治験分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (3) 同意説明文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師および被験者が記名・押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名・押印又は署名し、日付を記入する。
- (4) 治験責任医師又は治験分担医師は、記名・押印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文書を被験者が治験に参加する前に被験者に渡す。
- (5) 同意文書の原本は実施医療機関で保存する。

10.4 同意説明文書の改訂

- (1) 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報（通常、同意説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、治験責任医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、改訂された同意説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。
治験責任医師又は治験分担医師は、新たに記名・押印又は署名と日付を記入した同意文書の写しおよび説明文書を被験者に渡す。同意文書の原本を実施医療機関で保存する。

10.5 治験審査委員会(IRB)

当該治験は、治験の実施に先立ち、治験を行うことの適否について倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から、治験審査委員会の承認を得る。

10.6 被験者の人権保護に関する事項

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点から選択基準および除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力、治験責任医師又は治験分担医師との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮のうえ、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。本治験で20歳未満の被験者に同意取得をする際には、親権者を代諾者とする。

被験者の登録および症例報告書における被験者の特定は被験者識別番号で行うとともに、治験の実施に係る原資料類および被験者の同意説明文書等の直接閲覧、ならびに治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

11. 症例報告書

11.1 症例報告書の様式・構成

症例報告書（以下、CRF）は、下記の通り分割された visit 型である。

<治験治療群>

分冊名	内容
第1分冊	スクリーニング時
第2分冊	治験治療期（0W～7W）
第3分冊	観察期 8W・観察期 12W
第4分冊	中止時
第5分冊	併用薬
第6分冊	有害事象
第7分冊	治験機器の不具合

<通常治療群>

分冊名	内容
第1分冊	スクリーニング時
第2分冊	観察期 0W
第3分冊	観察期 4W
第4分冊	観察期 8W
第5分冊	観察期 12W
第6分冊	中止時
第7分冊	併用薬
第8分冊	有害事象

11.2 症例報告書の記載方法

- (1) CRF の記載及び訂正は治験責任医師又は治験分担医師が行う。治験責任医師又は治験分担医師は各被験者の各観察・検査が終了後、速やかに CRF を作成する。記入方法に関しては、「症例報告書の記載の手引き」に従う。
- (2) 治験協力者は、原資料が存在しその客観性が保証できる場合は、原資料から CRF に転記することが出来る。
- (3) 治験責任医師は、作成された CRF についてその内容を点検し、確認した上で記名・押印又は署名を行う。
- (4) 治験責任医師は作成した CRF を定められた手順にて提出し、原本又は写しを保管する。
- (5) 治験責任医師は、CRF と原資料に矛盾がある場合には、その理由を説明する記録を作成の上定められた手順にて提出し、その写しを保管する。
- (6) 治験責任医師又は治験分担医師が CRF を訂正する場合、「症例報告書の記載の手引き」に従う。治験責任医師は CRF の変更又は修正の記録を定められた手順にて提出しその写しを保管する。

(7) CRF に記載されたデータのうち、下記の項目については治験責任医師又は治験分担医師が CRF へ直接記入する場合は、原資料の有無は不問とする。

- 1) 有害事象の重篤性、治験機器との因果関係等のコメント
- 2) その他、CRF 内のコメント

11.3 症例報告書の提出

治験責任医師は、CRF の原本を提出するとともに、写しを東北大学病院臨床試験データセンターへモニターを介し提出する。

CRF の送付先

東北大学病院 臨床試験データセンター
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL:022-717-7137 FAX:022-717-7580
E-mail :dc031@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

11.4 症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定

症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す項目については、症例報告書の記載内容をもって原資料とする。

- ・被験者背景における妊娠の有無
- ・妊娠歴
- ・合併症、アレルギー歴の有無
- ・合併症に対する併用薬の有無
- ・既往歴の有無
- ・他の膠原病疾患の有無
- ・治験機器の使用情報
- ・生活歴
- ・職歴・生活状況の有無及び内容
- ・操作性評価、操作性に関するコメント
- ・有効性評価、有効性に関するコメント
- ・安全性に関するコメント
- ・併用薬の有無
- ・中止・脱落の有無、理由、経過・転帰、コメント
- ・有害事象の有無、重篤性、処置の有無、転帰評価日、転帰、治験機器との因果関係の有無およびコメント

12. 費用の支払い

治験期間中のすべての医療費は、被験者が負担する。

12.1 健康被害補償および保険

当該治験の実施に起因して被験者に健康被害が発生した場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとし、実施医療機関および被験者の故意もしくは重過失により生じた場合を除き、治験責任医師が適切な補償を行う。また、当該治験に起因する健康被害であって、賠償責任が生じた場合には、その原因を生じせしめた当事者（治験責任医師、実施医療機関など）の按分に沿って賠償金額を分担する。治験責任医師は、賠償責任および補償責任の履行措置として、保険その他の必要な措置をとるものとする。

12.2 被験者への支払い

治験責任医師は、当該治験に係る被験者の負担軽減費用について、実施医療機関と締結する契約書に基づき、定められた時期に実施医療機関に支払う。

13. 治験実施計画書の逸脱又は変更及び改訂

当該治験の実施に際しては、治験責任医師は、治験実施計画書案を実施医療機関の長を経由して治験審査委員会（IRB）に提出し、あらかじめ IRB の承認を経て実施医療機関の長の承認を得なければならない。

当該治験は治験責任医師と実施医療機関の長の合意のもとに当該治験実施計画書を遵守して実施する。

13.1 治験実施計画書の逸脱又は変更

- (1) 治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施医療機関の治験審査委員会（IRB）の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。
- (2) 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合、IRB の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由を記載した文書を、直ちに治験実施医療機関の長に提出し、IRB の承認を得る。

13.2 治験実施計画書の改訂

- (1) 治験責任医師は、治験の進行中に治験実施計画書に変更の必要性が生じた場合は、治験調整医師と協議し、治験実施医療機関の長及び治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会（IRB）に速やかに変更報告書を作成する。
- (2) 治験責任医師は、治験実施計画書改訂版、同意説明文書改訂版を速やかに治験実施医療機関の長に提出する。
- (3) 治験責任医師は、IRB の承認を経て実施医療機関の長の承認を得た後に、治験実施計画書改訂版の内容並びに当該同意説明文書改訂版を遵守して治験を行わなければならない。

14. 治験の中止・中断・終了

治験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、いずれの場合も中止時点の成績の収集及び解析を行う。なお、個々の被験者の中止基準については、「4.3 中止基準」に記載した。

14.1 治験の中止・中断

当該治験機器の開発の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ治験の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断された場合等、当該治験の進行中に治験全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、治験責任医師は治験調整医師と協議し、治験の中止・中断及びその理由の詳細を実施医療機関の長及び規制当局、臨床試験データセンター、臨床研究推進センターに速やかに通知する。実施医療機関の長は治験審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

14.2 治験の終了

治験が終了した場合には、治験責任医師は実施医療機関の長にその旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書（治験終了報告書）で報告する。実施医療機関の長は、治験審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、治験終了報告書に基づき、治験結果の概要を報告する。

15. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議することを目的として、自ら治験を実施する者によって設置され、別途定められた手順に従い、治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価するものである。

16. 記録等の保存

(1) 実施医療機関の長は、実施医療機関において保存すべき治験に係る文書又は原資料を、次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師又は実施医療機関の長がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について治験責任医師又は実施医療機関の長と協議する。

- ① 当該治験機器に係る製造販売承認日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(2) 治験審査委員会の設置者は、業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業および所属のリスト、提出された文書、会議の記録、その概要および書簡等の記録を次の①又は②のうちいずれか遅い日まで保存する。ただし、治験責任医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について治験責任医師と協議する。

- ① 当該治験機器に係る製造販売承認日（開発が中止された場合には開発中止の連絡を受けた日から3年が経過した日）
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

(3) 治験責任医師は、保存すべき治験に係る文書又は記録を、次の①又は②のうちいずれか遅い日までの間保存する。

- ① 当該治験機器に係る製造販売承認日から5年が経過した日（開発が中止された場合には開発中止が決定された日から3年が経過した日）又は再審査が終了する日
- ② 治験の中止又は終了後3年が経過した日

17. 公表に関する取り決め

治験責任医師又は治験分担医師は、当該治験により得られた情報を学会等外部に公表しようとする場合には、あらかじめ文書により治験調整医師の承諾を得るものとする。

18. 治験実施体制

当該治験の実施体制については、別紙1に示した。

19. 参考文献

1. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J.* 2012;76:1486-93.
2. Ito K. Cardiac shock wave therapy for Ischemic Cardiovascular Disorders. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:295-302. Review.
3. Serizawa F, Ito K. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:254-60.
4. Ito Y, Ito K. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 2010;21:304-11.
5. Kikuchi Y, Ito K. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:589-91.
6. Nakajima S, Shimokawa H. Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res.* 111 : 87-96, 2012
7. Takagi Y, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J.* 2012, in press.
8. Ohashi J, Shimokawa H. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J.* 2012;76:1768-79.
9. Kikuchi Y, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1231-7.
10. Ito K, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219:1-9. Review.
11. Tinazzi E, Lunardi C. Effects of shock wave therapy in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):651-6. Epub 2010 Jan 12.
12. Biagio Moretti, Vittorio Patella. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, **10**:54.
13. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T,. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 75(11):2668-74. 2011
14. Okuzaki T, Ishii T. Genopal™: A Novel Hollow Fibre Array for Focused Microarray Analysis. *DNA RESEARCH* 17:369-79. 2010
15. Watanabe R, Ishii T. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's Syndrome. *Intern Med.*49: 1229-32. 2010
16. Irie E, Ishii T. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with

alteration of T lymphocyte homeostasis.

Int J Hematol. 91:501-8. 2010

17. Hirabayashi Y, Ishii T. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice.

Rheumatol Int. 30:1041-8. 2009

16. Oka Y, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus.

Intern Med. 47:737-42. 2008

治験実施体制

1. 治験調整医師

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
石井 智徳	東北大学病院血液免疫科 准教授 TEL：022-717-7165	本治験におけるすべての業務の調整責任者

2. 自ら治験を実施する者/治験責任医師

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
石井 智徳	東北大学病院血液免疫科 准教授 TEL：022-717-7165	実施医療機関における本治験のすべての業務の実施責任者
川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床教授 TEL：03-5269-1725	実施医療機関における本治験のすべての業務の実施責任者
齋藤 真一郎	大崎市民病院 内科 TEL 0229-23-3311	
鈴木 陽子	いずみ向日葵クリニック 院長 TEL：022-344-8315	
高橋 裕一	ゆうファミリークリニック 院長 TEL：022-766-4141	
小寺 隆雄	東北薬科大学病院 主任部長 TEL：022-259-1221	
関口 幸雄	NTT 東日本東北病院 副院長兼内科部長 TEL：022-236-5911	
平林 泰彦	光ヶ丘スペルマン病院 リウマチ内科 TEL：022-257-0231	
泉山 朋政	東仙台リウマチ内科クリニック院長 TEL：022-237-5311	
佐藤 由紀夫	仙台・太白病院 院長 TEL：022-243-1525	
笹井 収	みやぎ県南中核病院 皮膚科部長 TEL：0224-51-5500	
村井 千尋	村井内科クリニック 院長 TEL：0178-43-5500	
小林 仁	岩手医科大学 呼吸器・アレルギー・膠原病内科 TEL：019-651-5111	

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
中屋 来哉	岩手県立中央病院 腎臓内科 TEL:019-653-1151	実施医療機関における本治験のすべての業務の実施責任者
今田 恒夫	山形大学医学部 内科学第一講座（循環・呼吸・腎臓内科学分野）病院教授 TEL:023-633-1122	
宮田 昌之	福島赤十字病院 副院長兼医療社会事業部長 TEL:024-534-6101	
石川 治	群馬大学医学部医学系研究科 皮膚科学 教授 TEL:027-220-7111	

3. 実施医療機関

	機関名	所在地、電話番号
実治療群	東北大学病院	〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 TEL : 022-717-7730
	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	〒162-0054 東京都新宿区河田町 10-22 TEL : 03-5269-1711
通常治療群	大崎市民病院	〒989-6183 宮城県大崎市古川千手寺町 2-3-10 TEL 0229-23-3311
	いずみ向日葵クリニック	〒981-3151 宮城県仙台市泉区八乙女中央 5-18-16 TEL : 022-344-8315
	ゆうファミリークリニック	〒981-0112 宮城県宮城郡利府町利府字新館 2-5 TEL : 022-766-4141
	東北薬科大学病院	〒983-8512 宮城県仙台市宮城野区福室 1-12-1 TEL : 022-259-1221
	NTT 東日本東北病院	〒984-8560 宮城県仙台市若林区大和町 2 -29- 1 TEL : 022-236-5911
	光ヶ丘スペルマン病院	〒983-0822 宮城県仙台市宮城野区東仙台 6-7-1 TEL : 022-257-0231
	東仙台リウマチ内科クリニック	〒983-0039 宮城県仙台市宮城野区新田東 1-17-5 TEL : 022-237-5311
	仙台・太白病院	〒982-0032 宮城県仙台市太白区富沢 1-12-26 TEL : 022-243-1525
	みやぎ県南中核病院	〒989-1253 宮城県柴田郡大河原町字西 38-1 TEL:0224-51-5500

	村井内科クリニック	〒031-0003 青森県八戸市吹上 3-5-3 TEL：0178-43-5500
	岩手医科大学	〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1 TEL:019-651-5111
	岩手県立中央病院	〒020-0066 岩手県盛岡市上田 1-4-1 TEL:019-653-1151
	山形大学医学部	〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2 TEL:023-633-1122
	福島赤十字病院	〒960-8530 福島県福島市入江町 11-31 TEL:024-534-6101
	群馬大学医学部附属病院	〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 TEL:027-220-7111

4. 開発業務受託機関

名称	所在地、電話・FAX 番号	治験において果たす役割
株式会社マイクロ ン	責任者：臨床開発部 部長 鈴木 宏昌 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-8-1 TEL：03-6268-0305（代）	業務委託契約に基づき、モニタ リング業務、監査業務を行う。

5. モニター

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割
武仲 美由貴	株式会社マイクロ ン 臨床開発部 モニタリンググループ TEL：03-6268-0307	モニタリング業務
大平 直行		
岡崎 隆大		
雪 由江		
黒岩 美香		
岩間 佑介		
大嶋 秀明		
金井 美穂子		
石川 洋介		
横山 翔一		

6. 監査担当者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	治験において果たす役割